

Уважаемые коллеги! Предлагаю вам интереснейшую статью, опубликованную в журнале J Clin Neonatol. в 2014 году. (2014 Jan-Mar; 3(1): 1–9).

Курсивом выделены мои комментарии и дополнения.

## Введение

Некротический энтероколит (НЭК) остается одним из самых тяжелых заболеваний органов брюшной полости у новорожденных детей, особенно с низкой массой тела при рождении [1]. Консервативное лечение тяжелых случаев НЭК часто является неэффективным, при этом требуется хирургическое удаление некротически измененной части кишечника. Во многих случаях после хирургической резекции длина оставшегося кишечника оказывается субоптимальной, что приводит к недостаточному энтеральному всасыванию питательных веществ. Такие дети, как правило, требуют долгосрочного парентерального питания и, следовательно, подвергаются воздействию рисков и побочных эффектов этой терапии. Ведутся активные исследования, посвященные изучению механизмов развития кишечной ишемии, бактериальной транслокации, сепсиса и полиорганной недостаточности, которые часто ассоциируются с НЭК [2, 3].

*Частота летальных исходов вследствие НЭК не изменилась за последние 20 лет, составляя от 10 до 50% и достигая 100% у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания. Выжившие пациенты часто нуждаются в длительной госпитализации вследствие различных осложнений, включающих непроходимость кишечника, синдром короткой кишки, холестаза (в результате длительного парентерального питания), задержку психомоторного развития в результате кишечной недостаточности и хронических расстройств питания. НЭК является ведущей причиной смерти от желудочно-кишечных причин у недоношенных детей.*

С целью оптимизации новых методов лечения и оценки их эффективности необходимо иметь возмож-

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА

## Как идентифицировать детей для будущих новых методов лечения

Татьяна Мавропуло

ность идентифицировать детей группы риска прогрессирования заболевания, для того, чтобы консервативное лечение в полном объеме могло быть проведено до хирургической резекции кишечника. Неоднократные попытки выявления клинических параметров, которые позволяют надежно идентифицировать детей с НЭК и вероятным прогрессированием заболевания до тяжелой (хирургической) стадии, до сих пор не увенчались успехом [4, 5]. Нескольким предыдущим исследованиям, использующим «Score of Neonatal Acute Physiology» и «Metabolic Derangement Acuity score», не удалось точно предсказать развитие хирургической стадии НЭК [6]. Результаты других исследований показывают возможность предсказания развития хирургической стадии НЭК на основании использования нескольких лабораторных показателей. Но эти результаты были получены в небольших наблюдениях и не были воспроизведены в более широком масштабе [7].

*Существенными диагностическими проблемами в настоящее время является низкая диагностическая значимость на ранних стадиях заболевания признаков пищевой непереносимости и периферических гемодинамических расстройств; изменчивость признаков манифестации и тяжести, трудности дифференциальной диагностики с сепсисом, признаками кишечной непроходимости другой этиологии; высокая специфичность, но низкая чувствительность и плохая отрицательная прогностическая ценность рентгенологических признаков НЭК.*

Ввиду высокой заболеваемости и смертности при хирургических стадиях НЭК раннее выявление ишемических или некротических изменений кишечника до хирургического вмешательства может потенциально улучшить результаты. Определение специфических материнских и неонатальных факторов риска, а также

биомаркеров хирургической стадии НЭК может помочь в создании прогностического алгоритма в отношении детей группы риска. Таким образом, целью данного обзора является определение прогностической ценности факторов риска (неонатальных, материнских), рентгенологических и биологических симптомов, которые могли бы облегчить возможность раннего прогнозирования хирургической стадии НЭК и обеспечить эффективную реализацию новых методов лечения.

*Четкое определение группы риска также могло бы помочь избежать НЭК-фобии и гипердиагностики, которые неизбежно приводят к необходимости длительного парентерального питания, увеличению риска тромбозов, осложнений и внутрибольничных инфекций, массивному использованию антибактериальных препаратов.*

## Неонатальные факторы риска

Выделяют несколько неонатальных факторов риска развития НЭК, кото-



рые постоянно упоминаются в литературе. К их числу относят: преждевременные роды, энтеральное питание молочными смесями и нарушение бактериальной колонизации желудочно-кишечного тракта. Дополнительные факторы риска, которые могут способствовать развитию НЭК, включают трансфузию эритроцитов, жесткие режимы или большую длительность респираторной и вентиляционной поддержки. Заболеваемость НЭК при воздействии каждого из этих факторов индивидуальна. Но при воздействии нескольких факторов риска заболеваемость НЭК резко возрастает.

**Этиология и патофизиология НЭК недостаточно изучены, но, вероятно, являются многофакторными. Основной принцип — акцент на определение факторов риска с целью увеличения эффективности профилактики и лечения.**

НЭК наиболее распространен у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении [8]. Имеется обратная зависимость между постменструальным возрастом и частотой НЭК. Только 7–15% всех случаев НЭК выявляют у доношенных или «late preterm» («поздних недоношенных») детей [9, 10]. Более 85% случаев НЭК приходится на детей с массой менее 1500 г и гестационным возрастом менее 32 недель [9].

Частота развития НЭК в популяции новорожденных с очень низкой массой при рождении, по данным National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, составляет примерно 11–15% [11, 12]. Несколько факторов риска НЭК могут быть связаны с особенностями кишечника недоношенных детей, в том числе, с незрелой перистальтикой кишечника, которая может способствовать бактериальной адгезии и транслокации [13, 14].

Дополнительные факторы риска включают несостоятельность слизистого барьера кишечника [15], увеличение кишечной проницаемости [16], сниженное производство кислоты в желудке, незрелость систем протеолитических ферментов [17], гормонов кишечника и ферментов для переваривания энтеральной пищи [18].

**Низкий вес при рождении является наиболее важным фактором риска, а наиболее эффективный способ уменьшения заболеваемости и смертности от НЭК — уменьшение количества преждевременных родов.**

Хорошо известно, что использование смесей для энтерального питания является независимым фактором риска развития НЭК. Смеси могут способствовать развитию заболевания за счет того, что они имеют более высокие уровни токсичных для клеток свободных жирных кислот [19]. В смесях также не содержится ряд полезных факторов, включая секреторный IgA, лизоцим и ацетилгидролазу фактора активации тромбоцитов, которые могут защитить кишечник во время стресса [20].

**NB! Недоношенные младенцы, которых кормили смесью, имели в два раза большую заболеваемость НЭК по сравнению с теми, кто получал донорское молоко**

Задержка введения постепенного увеличения объемов энтерального питания, кажется, не влияет на риск развития НЭК [21, 22].

**Cochrane Collaboration в 2011 г. опубликованы результаты обзора, посвященного вопросу: когда начинать энтеральное питание у новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ). Обзор исходил из предположения, что задержка введения энтерального питания на срок от 5 до 7 дней после рождения может предупредить развитие НЭК. Обзор включал рандомизированные исследования, в которых сравнивались новорожденные с ОНМТ (<1500 г) или глубоко недоношенные дети (менее 32 недель гестации) с задержкой начала энтерального питания (более четырех дней после рождения) по сравнению с ранним введением энтерального питания. Оценивались результаты — развитие любой стадии НЭК, неонатальная смертность, показатели роста и развития. Отобранные 5 исследований (600 детей) не показали никаких существенных выгод задержки введения энтерального питания в этой группе, относи-**

**тельный риск НЭК составил 0,89 (95% ДИ от 0,58 до 1,37). Задержка начала энтерального питания приводила к задержке времени достижения полного энтерального питания. В то время, как отдельные исследования показали, что задержка в инициации энтерального питания у недоношенных детей (более 4 дней после рождения) может помочь в предотвращении НЭК, объединенные оценки статистически не поддерживают задержку энтерального питания у этих детей.**

Нет данных рандомизированных исследований, сравнивающих использование молочных смесей и грудного материнского молока для кормления недоношенных и/или новорожденных с низким весом при

рождении [23]. Однако, есть несколько рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих донорское грудное молоко и смеси. Мета-анализ этих исследований показал, что недоношенные младенцы, которых кормили смесью, имели в два раза большую заболеваемость НЭК по сравнению с теми, кто получал донорское молоко [24]. Хотя только в одном исследовании использовали обогащенный донорского молока (практика, которая обычно используется сегодня).

Дополнительные данные показывают, что есть польза от дозы потребляемого грудного молока. В ретроспективном анализе National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network «Glutamine Trial», исследователи отметили, что при каждом увеличении доли потребления грудного молока на 10%, заболеваемость снижалась с коэффициентом 0,83 [25].

По данным другого исследования, только 3% детей, получивших более 50% грудного молока, имели НЭК, в то время как 10% детей, получавших менее 50% грудного молока от общего объема энтерального питания, имели НЭК [26].

Недавние исследования предположили, что переливание эритроцитов может быть независимым фактором риска развития НЭК у недоношенных младенцев [21, 27, 28, 29]. Этот вариант ассоциированного с переливанием повреждения кишечника был назван Transfusion Associated Necrotizing Enterocolitis (пост-трансфузионный НЭК). Причиной развития данного состояния возможно является изменение реактивности брыжеечных артерий и путей образования оксида азота [30]. Примерно 25–40% детей с НЭК имели гемотрансфузию в течение 48 ч до начала болезни [31]. Кроме того, дети, которых кормили в течение 48-часового периода перед переливанием, имели в восемь раз более высокий риск развития патологии в сравнении с детьми, которых не кормили и которые не имели гемотрансфузии [27].

В 2012 г. мета-анализ 12 исследований четко показал связь между НЭК и гемотрансфузией, однако причинно-следственные отношения еще предстоит установить. Новорожденные, которые развили пост-трансфузионный НЭК, имели возраст на 1,5 недель меньше, массу тела при рождении на 500 г меньше, чаще имели открытый артериальный проток и нуждались в вентиляционной поддержке [32]. Некоторые учреждения уже разработали протоколы по ограничению гемотрансфузий у этих детей и обеспечению отмены энтерального питания во время переливания.

**Хотя много отделений меняют практику энтерального питания или воздерживаются от него до или во время переливания крови, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что это влияет на заболеваемость НЭК.**

**Профилактика НЭК, связанного с гемотрансфузией:**

- **Обязательные мероприятия: избежание «позднего» переливания за счет минимизации диагностических заборов крови, использование эритропоэтина для уменьшения потребности в гемотрансфузиях, применение отмытых эритроцитов, стандартизация критериев необходимости гемотрансфузии.**

- **Индивидуальный подход к детям группы риска: отмена энтерального питания во время переливаний, переход на режим непрерывного питания, если переливание эритроцитарной массы может потребоваться в ближайшее время.**

**NB! Раса играет роль только у мальчиков, чернокожие мальчики имели более высокую распространенность НЭК в сравнении с нечернокожими или девочками других рас**

Другие потенциальные факторы риска, такие как раса и пол, обсуждаются в литературе. Пол может играть роль в патологии, но нет убедительных исследований того, что НЭК чаще встречается у одного пола по сравнению с другим. Существуют данные, что мальчики могут иметь более высокий риск летального НЭК [33]. Несколько отдельных исследований рассматривали расу в качестве потенциального фактора риска. Одно исследование отметило, что чернокожие новорожденные имели более высокую частоту НЭК, но эти данные не были достоверными [34]. Последующие исследования указали, что раса играла роль только у мальчиков, чернокожие мальчики имели более высокую распространенность НЭК в сравнении с нечернокожими или девочками других рас [35].

Расовые и гендерные различия, вероятно, связаны с генетическими вариациями в этих популяциях. Генетические факторы риска, связанные с НЭК, ранее не были охарактеризованы. Тем не менее, изменения в генетическом коде могут обуславливать индивидуальную предрасположенность к НЭК. Многие из отмеченных генетических вариаций были одиночными нуклеотидными полиморфизмами, которые подразумевают переход одного нуклеотида на другой нуклеотид. Большинство изменений происходит в некодирующих последовательностях, и только приблизительно 2–3% находят в промоторных областях или кодирующих экзонах гена [36]. Были изучены генетические вариации Toll-подобных рецепторов (TLR), так как этот рецептор, как было показано, играет важную роль в развитии болезни. Оди-

ночные нуклеотидные полиморфизмы TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, IRAK1 и TIRAP-генов, по-видимому, не связаны с НЭК. Тем не менее, изменения в NFKB1 и NfKBIA были связаны с НЭК [37]. Другие исследования изучили генетические вариации иных факторов роста и цитокинов, которые мо-

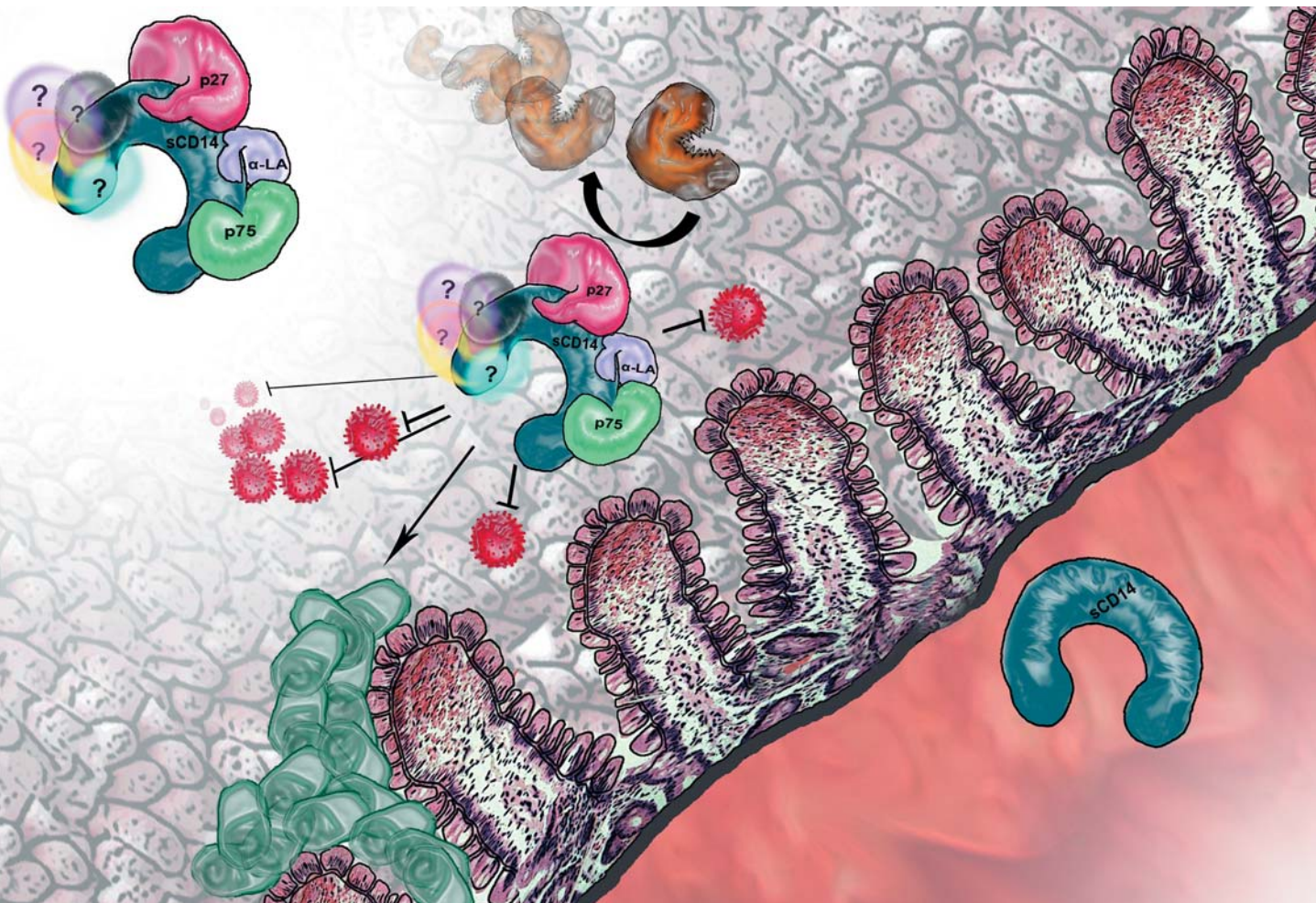
гут предрасполагать к НЭК. Эти исследования включали (но не ограничивались) изучение фактора роста эндотелия сосудов [38], интерлейкина (ИЛ)-12 [39], ИЛ-18 и рецептора альфа ИЛ-4 [36, 40].

**Исследования, которые сравнивают частоту заболевания у монозиготных и дизиготных близнецов, показывают, что генетические факторы могут способствовать развитию НЭК. Эпидемиологические исследования выявили несколько генов-кандидатов, которые могут модифицировать тяжесть заболевания и/или его результат.**

Некоторые физиологические параметры также рассматривались как потенциальные факторы риска НЭК. Данные изучения более 15000 новорожденных в США показали положительную корреляцию между количеством дней искусственной вентиляции легких и развитием НЭК. Возможным этиологическим фактором может быть колонизация дыхательных путей и бактериальный рост, связанный с интубацией.

Отмечали также взаимосвязи между частотой НЭК и использованием родовых глюкокортикоидов, отсутствием катетера пупочной артерии, послеродовым использованием глюкокортикоидов или индометацина, низкими оценками по шкале Апгар на 5 мин. и вагинальными родами [41]. Еще одно исследование показало, что недоношенные младенцы, которым требуется более активная респираторная поддержка для поддержания оксигенации на протяжении раннего неонатального периода, были в 13 раз более





склонны к развитию НЭК. В сочетании с отсутствием энтерального питания грудным молоком, вероятность НЭК увеличилась в 28,6 раз в сравнении с контрольной группой [42].

Начало НЭК, несомненно, является многофакторным и анализ неонатальных факторов риска не будет полным без упоминания микробиома кишечника. Хотя мало кто сомневается, что микробы играют важную роль в развитии НЭК, конкретные причинные патогены не были идентифицированы [43, 44].

Дополнительные предположения о том, что кишечные микробы играют важную роль в развитии болезни, исходят из данных, свидетельствующих о выгоде и снижении заболеваемости НЭК при дополнительном использовании пробиотиков [45, 46, 47]. Тем не менее, на данный момент, нет предсказательного анализа, отвечающе-

го на вопрос, определяет ли кишечный микробиом индивида риск развития НЭК.

**Системная инфекция не является общей характеристикой НЭК (менее 15% культур крови положительные). Взаимодействию бактерий и бактериальных продуктов с незрелым кишечником, как правило, уделяют больше внимания в патогенезе НЭК, чем присутствию конкретного бактериального патогена. При перитоните в результате локальной перфорации кишечника в культурах преобладают *Candida* spp. и коагулазонегативные стафилококки. При перитоните на фоне НЭК чаще выделяются энтеробактерии.**

Отражением потенциальной корреляции между частотой НЭК и бактериальными инфекциями была связь между количеством внутри-

больничных инфекций, перенесенных детьми в период новорожденности, и развитием НЭК [34]. Частые инфекции могут снизить иммунный ответ ребенка, что делает их более восприимчивыми к патогенам. Уязвимость к инфекции также может быть результатом чрезмерного использования антибиотиков и развития устойчивых к лекарствам штаммов бактерий [48], или срыва собственных защитных механизмов (например, увеличение pH желудочного при использовании блокаторов гистаминовых рецепторов) [49, 50].

**Аномальная структура бактериальной колонизации может быть связана с длительным эмпирическим использованием антибиотиков широкого спектра действия, с задержкой или прерыванием энтеральных кормлений, а также влиянием мультирезистентной госпитальной флоры.**

## Материнские факторы риска

Материнские факторы, которые влияют на развитие плода и коррелируют с НЭК, не очень хорошо определены. Так как мы в настоящее время не в состоянии точно предсказать частоту НЭК у новорожденных, многие исследователи обратились к изучению этих материнских факторов риска. Недавно проведенное исследование рассматривало вероятные материнские факторы риска, коррелирующие с развитием НЭК. Материнское курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, индекс массы тела, тип родоразрешения и ведения родов были изучены. Материнское курение было единственным фактором риска, который достоверно коррелирует с развитием НЭК [51].

Назначение матери антибиотиков и стероидов в пренатальный период также постулируется как потенциальный риск развития НЭК. Микробиом новорожденных в значительной степени зависит от влагалищной и желудочно-кишечной флоры матери [52, 53]. Воздействие на мать антибиотиков широкого спектра может изменить собственную флору, и это будет причиной того, что ребенок окажется в группе повышенного риска развития НЭК [54, 55, 56, 57]. Назначение антибиотиков для дородового лечения осложнений беременности, таких как преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды или хориоамнионит, распространено в клинической практике. Несколько исследований показали корреляцию между назначением матери амоксициллина/клавулатата и развитием НЭК [58, 59, 60], тогда как другие исследования не обнаружили таких ассоциаций [61, 62].

**Тем не менее, это важный факт**

Данные по дородовому использованию стероидов также спорны, так как некоторые исследования не отметили значительное увеличение заболеваемости НЭК, связанной с внутриутробным использованием стероидов, [63, 64, 65], в то время как значительно больше исследований приняли во внимание корреляцию [41].

**Обзор литературы, посвященный оценке влияния лечения кортико-стероидами в дородовом периоде**

**на состояние плода и неонатальной заболеваемости и смертности, показал значительное снижение заболеваемости РДС, ВЖК и тенденцию к снижению заболеваемости НЭК.**

Патология плаценты также может ощутимо способствовать развитию НЭК. В одном исследовании изучили 5000 плацент от беременных из группы высокого риска и обнаружили, что плаценты детей с «хирургическим» НЭК имели значимые признаки сосудистой патологии, такие

**NB! Воздействие на мать антибиотиков широкого спектра может изменить собственную флору, и это будет причиной того, что ребенок окажется в группе повышенного риска развития НЭК**

как плацентарные инфаркты [66]. Кроме того, доказательства плацентарной инфекции (хориоамнионит или villitis) плюс признаки воспалительной реакции плода чаще выявлялись в плацентах детей с «хирургическим» НЭК в сравнении с непораженными детьми [67]. Еще одно исследование не нашло никаких корреляций между плацентарной патологией и НЭК, но объем этого исследования был небольшим и проведен в одном учреждении [51].

Утверждение, что аномальная резистентность сосудов плаценты может способствовать предрасположенности к НЭК, вполне закономерно [68, 69, 70, 71]. Теоретически плацентарная резистентность вызывает централизованное обеднение кровотока брыжейки.

В мультицентровом исследовании 404 детей (США) у новорожденных и младенцев с НЭК внутриутробно были достоверно более высокими доплеровские индексы пупочной артерии, ОША на 5 мин. была меньше 7 и выше дефицит оснований в крови артерии пуповины. НЭК также был более вероятным при сочетании переносных: обратный конечный диастолический кровоток пупочной артерии или его отсутствие, обратная а-волна венозного протока или ее отсутствие, или умбиликальная венозная пульсация [72].

Дополнительные исследования изучали доплеровские сигналы ма-

точной артерии. В одном из исследований у 83% детей с НЭК были отмечены двусторонние прото-диастолические выемки кровотока маточных артерий и средний индекс резистентности больший, чем 95-й процентиль. Кроме того, у плода, был отмечен отсутствующий или ретроградный диастолический кровоток в перешейке аорты [73]. Все эти показатели предполагают увеличение плацентарной сосудистой резистентности и ассоциируются с центральным спланхическим шунтированием вне брыжейки.

**Снижение висцерального кровотока у новорожденных было рассмотрено как фактор, который способствует развитию НЭК. Недоношенные дети с проявлениями НЭК часто имели высокую резистентность кровотока верхней мезентериальной артерии в первый день после родов. Но в исследовании Coombs R. C. было показано, что в группе новорожденных высокого риска со сниженным кровотоком верхней мезентериальной артерии случаев НЭК было не больше, чем в группе сравнения. На животных моделях длительная асфиксия сама по себе не была достаточной для развития НЭК. Кровоток в кишечнике увеличивается после кормления в зависимости от возраста новорожденного. Однако при этом, в первую очередь, увеличивается постпрандиальное потребление кислорода. Поэтому неонатальный кишечный тракт поддерживает кислородные потребности, в первую очередь, за счет увеличения кишечного изъятия кислорода и в меньшей степени за счет увеличения мезентериального кровотока.**

Продолжение в следующем номере. Список литературы находится в редакции.